

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

A61K 9/26, 9/16

A2

(43) Internationales.
Veröffentlichungsdatum:

18. Juni 1998 (18.06.98)

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Dezember 1997
(10.12.97)

(30) **Prioritätsdaten:**

196 51 734.6	12. Dezember 1996 (12.12.96)	DE
197 49 897.3	12. November 1997 (12.11.97)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DDS
DRUG DELIVERY SERVICE GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER FORSCHUNG IN PHARMAZEUTIS-
CHER TECHNOLOGIE UND BIOPHARMAZIE MBH
[DE/DE]; Kronskamp 11, D-24119 Kronshagen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rainer, H.
[DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin (DE).

(74) **Anwalt:** VAN HEESCH, Helmut; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten:** AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Rechenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: PREPARATION IN FORM OF A MATRIX MATERIAL-AUXILIARY AGENT COMPOUND CONTAINING OPTIONALLY AN ACTIVE SUBSTANCE

(54) **Bezeichnung:** ZUBEREITUNG IN FORM EINES WAHLWEISE WIRKSTOFFHALTIGEN MATRIXMATERIAL-HILFSSTOFF
COMPOUNDS

(57) Abstract

The invention relates to a preparation in the form of a compound containing a matrix material, with an auxiliary substance phase with at least one auxiliary substance and/or an active substance phase with at least one active substance, and a matrix material phase with at least one polymer and/or lipid. The invention is characterized in that the matrix material phase of the preparation is incoherent, and the auxiliary and/or active substance phase of the preparation is coherent. In addition, a method for the production of this preparation is described. This preparation is suited for the production of larger matrix units with controlled release characteristics in accordance with known methods, and in particular for the production of tablets by means of direct compressing.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird eine Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und einer Matrixmaterialphase mit wenigstens einem Polymer und/oder Lipid. Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die Matrixmaterialphase der Zubereitung inkohärent ist und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist. Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung beschrieben. Die Erfindungsgemäße Zubereitung ist zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren und insbesondere zur Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung geeignet.

Let x and y be positive
integers, and let z be
a positive integer.

TABLET \neq CAT

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

ZUBEREITUNG IN FORM EINES WAHLWEISE WIRKSTOFFHALTIGEN MATRIXMATERIAL-HILFSSTOFF
COMPOUNDS

Die Erfindung bezieht sich auf eine Zubereitung in Form eines
Compounds, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfs-
stoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirk-
stoff und eine Phase eines matrixbildenden Materials (im fol-
5 genden auch Matrixmaterial genannt) ausgewählt aus Polymer und/
oder Lipid, d.h. eine polymere Phase und/oder eine Lipidphase
mit wenigstens einem Polymer bzw. Lipid aufweist, und damit auf
polymer- und/oder lipidhaltige Retardarzneiformen, Verfahren zu
deren Herstellung und deren Verwendung, insbesondere zur Her-
10 stellung von Tabletten oder anderen größeren Matrixeinheiten.

Derartige Compounds sind physikalische Verbindungen von minde-
stens zwei Ausgangsstoffen und werden insbesondere im pharmazeu-
tischen Bereich eingesetzt.

15

Es ist bekannt, zur Erreichung einer kontrollierten, verzögerten
oder von physiologischen Parametern unabhängigen Freisetzung von

Wirkstoffen aus einer Zubereitung, die Ausgangsstoffe derart zu verarbeiten, daß die resultierenden Zubereitungen bzw. die aus diesen Zubereitungen hergestellten Arzneiformen einen die Freisetzung steuernden Überzug aufweisen (z.B. aus Polymeren wie Polymethacrylate oder organischen Molekülen wie Schellack oder Celluloseacetatphthalat) bzw. alternativ ein aus Polymeren bestehendes Matrixsystem aufweisen.

Unter Verwendung von Polymeren hergestellte, in der Literatur beschriebene Matrixeinheiten zur kontrollierten Freisetzung sind:

1. Polymerpartikel
(z.B. Pellets, Granulatkörner, Mikropartikel)
2. größere Matrixeinheiten
(z.B. Tabletten, Drageekerne und Implantate).

Die im folgenden näher beschriebenen Partikel sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff molekulardispers oder partikulär in der polymeren Phase eingebettet ist.

Die im folgenden näher beschriebenen größeren Matrixeinheiten müssen in der Regel durch das kostenaufwendige Verfahren der Komprimierung nach vorheriger Granulation hergestellt werden.

25

Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von Polymeren:

Der die Freisetzung kontrollierende Effekt einer solchen Zubereitung oder Arzneiform, auch "Controlled Release"-Zubereitung (CR-Zubereitung) genannt, wird einerseits durch die Eigenschaften der polymeren Phase selbst, wie beispielsweise die Benetzbarkeit, die Quellbarkeit oder die Kristallinität, und andererseits durch die Struktur der durch die polymere Phase gebildeten Matrix gesteuert. Diese Matrixstruktur, die homogen oder heterogen ausgebildet sein kann, ist entweder bereits in der Zuberei-

tung selbst vorhanden oder entsteht während der Verarbeitung bei der Zubereitung zur Arzneiform.

Als die Freisetzung beeinflussende Eigenschaften der polymeren Phase seien hier die Löslichkeitseigenschaften genannt. So sind Polymere bzw. Makromoleküle aufgrund ihrer Unlöslichkeit und/oder Quellbarkeit in wäßrigen Lösungsmitteln geeignet, Wirkstoffe, die in einer Matrix solcher Polymere bzw. Makromoleküle eingebettet sind, durch die Poren der Matrix verzögert freizusetzen. Weiterhin sind Arzneiformen mit Polymerstoffen bekannt, die aufgrund der Löslichkeit der Polymere im Magen- oder Darmsaft eine den Ort der Freisetzung kontrollierende Zubereitung darstellen.

Bei diesen die Wirkstofffreisetzung kontrollierenden Zubereitungen sind insbesondere zwei Gruppen zu unterscheiden.

Einerseits sind polymerhaltige Partikel in einer Größenordnung von ca. 0,01 bis 2 mm bekannt, die auch als Mikropartikel (0,05 bis 0,2 mm), Granulatkörner oder Pellets bezeichnet werden. Aber auch die erst seit kürzerer Zeit bekannten Mikropartikel bzw. Mikrosphärulen mit einer typischen Größe von 50 bis 200 µm, Nanopartikel, Nanopellets und Nanosphärulen werden, sofern sie eine polymere Phase aufweisen, der Gruppe der polymerhaltigen Partikel zugeordnet. Die Partikel liegen als eigenständige Freisetzungseinheit in Form einer partikulären Matrix vor, wobei dann bereits die Zubereitung eine Matrixstruktur aufweist.

Andererseits können die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Partikel zu größeren Freisetzungseinheiten bzw. größeren Matrixeinheiten vereinigt werden. Diese Weiterverarbeitung wird weiter unten im einzelnen ausgeführt.

Als Beispiele der partikulären Matrices, deren Partikel eigenständige Freisetzungseinheiten bilden, seien die Dispersion von Mikropartikeln zur parenteralen Injektion, die eine kontrollier-

te Freisetzung von LH-RH-Analoga erlauben, sowie die Füllung von Pellets in eine Gelatine kapsel bei Handelspräparaten wie Sympathomimetika genannt. Diese werden von Müller, R.H., Hildebrand G.E. (Hrsg.) in "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, (1997), von Bauer, K.H., Frömming, K-H., Führer, C. in "Pharmazeutische Technologie"; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, (1991), sowie von List, P.H. "Arzneiformenlehre" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, (1986), beschrieben.

10

Weiterhin sind in der EP 0 261 677 polymerhaltige Zusammensetzungen beschrieben, die eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen sollen. Zur Herstellung dieser Zusammensetzungen wird ein Sprühtrocknungsverfahren offenbart, so daß unter Anwendung der Lehre dieser Druckschrift Partikel mit einer Größe von mindestens 30 µm erhalten werden, die den Wirkstoff in gleichmäßiger Verteilung aufweisen.

15

Zur Herstellung solcher Zubereitungen mit partikulärer Matrixstruktur werden in der Literatur mehrere Verfahren beschrieben.

20

Bei den Verfahren nach der "solvent evaporation"- oder der "in-liquid-drying"-Methode ist das Polymer bzw. der Matrixbildner eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz (z.B. Polymere wie Polylactide, Polylactid/Glycolid). Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, der Wirkstoff wird ebenfalls in der organischen Phase gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Polymers bzw. Matrixbildners wird dann in eine wäßrige Tensidlösung gegeben und durch Rühren eine O/W-Emulsion hergestellt. Das organische Lösungsmittel wird dann entfernt und der Matrixbildner präzipitiert. Es entstehen feste Pellets bzw. Mikropartikel. Je nach der Methode zur Entfernung des Lösungsmittels unterscheidet man zwischen der "solvent evaporation"- und der "in-liquid-drying"-Methode.

25

- Diese Verfahren wurden von Speiser, P. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart (1997), von Beck, L.R., Pope, V.Z., Cowsar, D.R., Lewis, D.H.,
- 5 Tice, T.R. in "Evulation of a new three-month injectable contraceptive microsphere system in primates (baboons)", Contracept. Deliv. Syst., 1, 79-80 (1980), von Beck, L.R., Flowers, C.E., Pope, V.Z., Tice, T.R. Wilborn, W.H. in "Clinical evaluation of an improved injectable microcapsule contraceptive system"
- 10 in Amer. J. Obstet. Gynecol. 147 (7), 815-821 (1983) und von Beck, L.R., Pope, V.Z., Flowers, C.E., Cowsar, D.R., Tice, T.R., Lewis, D.H., Dunn, R.L., Moore, A.B., Gilley, R.M. in "Poly(d,l-lactide-coglycolide)/norethisterone microcapsules: An injectable biogradable contraceptive" in Biol. Reprod. 28, 186-
- 15 195 (1983a) beschrieben.

Mit diesen Verfahren können sehr feine Partikel im Bereich von wenigen Mikrometern erhalten werden. Nachteilig ist jedoch der große Aufwand, mit dem die Herstellungsmethode verbunden ist,

20 sowie die Belastung der Partikel mit Restlösungsmittel. Aus diesem Grund gibt es auch bisher in Deutschland noch kein Produkt, das nach einer dieser Verfahren hergestellt worden ist und die Zulassungskriterien für ein Arzneimittel erfüllt.

- 25 Alternativ kann man die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Polymers bzw. des Matrixbildners versprühen. Auch hier ist ein Restgehalt an organischen Lösungsmitteln im Produkt aufgrund des Herstellungsverfahrens nicht zu vermeiden. Nach diesem Verfahren hergestellte Produkte, wie z.B. Mikropartikel zur parenteralen
- 30 Applikation von Bromocriptin, werden von Fahr, A., Kissel, T. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, (1997) beschrieben. Sie sind auf dem pharmazeutischen Markt. Das Problem des Restlösungsmittelgehalts ist
- 35 jedoch nur dadurch verdrängt worden, daß hier auch die Freisetzung des toxischen Lösungsmittels verzögert und damit in gerin-

ger. Menge erfolgt. Mit der pro Tag aus der Matrix freigegebenen Menge bleibt man unter dem maximalen täglich tolerierten Wert.

- Alle bisher genannten Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 die polymere Phase bzw. der Matrixbildner in einer gelösten Form als Molekül vorliegt und sich in einem organischen Lösungsmittel befindet. Es entstehen partikuläre Zubereitungen, deren polymere Phase den Wirkstoff molekulardispers oder in Form feiner Partikel enthält. Diese Zubereitungen weisen eine sogenannte hetero-
- 10 gene Matrixstruktur auf, wie auch von Fahr, A., Kissel, T. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, (1997) beschrieben ist.
- 15 Ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung mit polymerer Phase unter Vermeidung der Verwendung von organischen Lösungsmittel wird in der EP 0 361 677 dargestellt. Der nach dieser Druckschrift wasserlösliche Matrixbildner bzw. die polymere Phase wird in Wasser gelöst (z.B. Ethylacrylat/
- 20 Methacrylat-Copolymer in ammoniakalischer Lösung), der Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder dispergiert und - im Gegensatz zur "solvent evaporation"- und "in liquid-drying"-Methode - anstatt einer O/W - nun eine W/O-Emulsion hergestellt. Dispersionsmedien sind mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel, z.B.
- 25 flüssiges Paraffin oder Methylenchlorid. Der Matrixbildner kann in Wasser gelöst oder auch in der Wasserphase emulgiert werden. Im zweiten Fall wird eine Emulsion in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel dispergiert. Durch aufwendige azeotrope Destillation von Wasser und organischem Lösungsmittel werden Polymerpartikel ausgefällt, die den Wirkstoff in
- 30 molekulardisperser oder partikulärer Verteilung einschließen. Die Gewinnung der Partikel erfolgt durch Separation mittels Filtration und anschließendes Waschen.
- 35 In der US-A-5 043 280 wird ein Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung durch Extraktion in überkritischen

Gasen beschrieben. Hierbei ist der Matrixbildner - wie bei der "solvent evaporation" - eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz, wie z.B. ein Polymer. Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, und der Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - in der organischen Phase dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Matrixbildners wird dann in einer überkritischen Gasphase fein versprüht. Feine Tropfen verteilen sich im überkritischen Gas, das das organische Lösungsmittel aus den Tropfen extrahiert. Als Folge kommt es zur Präzipitation von Partikeln, die den Wirkstoff enthalten.

Auch diese genannten Verfahren führen zu Zubereitungen, die den Wirkstoff in molekulardisperser bzw. partikulärer Form in der polymeren Phase eingebettet aufweisen. Durch diesen verfahrensbedingten Einschluß des Wirkstoffs in die polymere Phase weist die Außenphase der Zubereitung größtenteils Polymer auf, wodurch auch die pharmazeutischen Eigenschaften, die für eine eventuelle Weiterverarbeitung von Bedeutung sind, festgelegt werden. Ferner weisen die genannten Zubereitungen den Nachteil auf, daß sie nur unter erheblichem Kosten- und Zeitaufwand herstellbar sind.

Die Möglichkeit der Weiterverarbeitung partikulärer, polymerhaltiger Zubereitungen zu Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten aufweisen, wie beispielsweise zu Tabletten, Drageekernen oder Implantaten ist bekannt. So wird von Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, (1997), die Herstellung von LH-RH-Analoga enthaltenden Implantaten beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Herstellung von Tabletten, da diese Arzneiform viele Vorteile aufweist, wie beispielsweise die Möglichkeit zur Verarbeitung fast aller festen Wirkstoffe, die hohe Dosierungsgenauigkeit, die einfache Einnahme und Handhabung und die gute Lager- und Transportfähigkeit.

Die Herstellung von Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten darstellen, und insbesondere von Tabletten, erfolgt üblicherweise durch Komprimierung. Dabei sind zur Verarbeitung der herkömmlichen polymerhaltigen Zubereitungen in Form der partikulären
5 Matrices mehrere Verfahrensschritte notwendig.

Zuerst werden die verschiedenen Inhaltsstoffe, wie beispielsweise verschiedene Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Polymere homogen vermischt. Anschließend wird die Mischung einer Feuchtgranulation durch Zusatz von Binde-, Kleb- oder Lösungsmitteln unter-
10 zogen. Das resultierende Granulat wird zum Entzug der Restfeuchte getrocknet. Die Komprimierung zu Tabletten, Drageekernen oder Implantaten erfolgt dann mit dem trockenen Granulat unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen, wie Fließregulierungs-, Schmier- und
15 Formtrennmitteln.

Nachteilig ist, daß der Wirkstoff während der Feuchtgranulation über lange Zeit der Feuchtigkeit des Binde-, Kleb- oder Lösungsmittels ausgesetzt wird und während des notwendigen Trocknungs-
20 verfahrens zwingend einer erhöhten Temperatur ausgesetzt wird. Weiterhin ist das Verfahren aufgrund der verschiedenen Einzelschritte und hierbei benötigter Vorrichtungen und Geräte mit relativ großem Zeitaufwand verbunden und somit kostenintensiv.

25 Die Direkttablettierung von Zubereitungen mit polymeren Bestandteilen, die zur Herstellung von Tabletten ohne polymere Phase aufgrund der niedrigen Kosten und der schnellen Durchführbarkeit bereits häufig angewendet wird, ist bisher aufgrund folgender Schwierigkeiten nicht möglich gewesen.

30

Zum einen weisen die Polymere durch überwiegend elastische Verformung ein schlechtes Komprimierverhalten auf, da eine Komprimierung üblicherweise hauptsächlich durch plastische Verformung erreicht wird.

Zum anderen neigt die Tablettiermischung zu einer unerwünschten Entmischung zwischen pulverisierten Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen und Polymeren aufgrund der unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit und der daraus resultierenden unterschiedlichen Fließeigenschaften. Bei der Direkttablettierung würden daher durch die fortschreitende Entmischung des Tablettierguts stark inhomogene Tabletten erhalten werden.

Ein weiteres Problem ist das allgemein schlechte Fließverhalten der Polymere. Dies hat zur Folge, daß ein zufriedenstellender Retardeffekt durch die begrenzte Beimischungsfähigkeit von Polymeren zur Tablettiermischung nicht erreicht wird. In der Literatur wird von McGinity, J.W., Cameron, C.G., Cuff, G.W. in "Controlled-release teophylline tablet formulations containing acrylic resins. I. Dissolution properties of tablets", Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(162), 57-68 (1983) und von Cameron, C.G., McGinity, J.W. in "Controlled-release teophylline tablet formulations containing acrylic resins. II. Combination resin formulations" und "III. Influence of filler excipient", a.a.O. 13(8), 1409-1427 (1987), a.a.O. 13(2), 303-318 (1987) bei Acrylatpolymeren ein in der Regel maximaler Zusatz von 10 - 15% Polymer in einer Tablettenrezeptur zur Direkttablettierung beschrieben.

Es sind aber auch Retardarzneiformen bekannt, in denen Lipide verwendet werden. Bei solchen in der Literatur beschriebenen Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von Lipiden handelt es sich im wesentlichen um:

1. Suppositorien
2. Vaginalglobuli
3. Pellets zur peroralen Applikation (z.B. Mucosolvan retard).

Im Vergleich zu Polymeren bieten Lipide folgende Vorteile:

1. gute Verträglichkeit in vivo, insbesondere wenn sie aus physiologischen Fettsäuren aufgebaut sind
2. keine toxikologisch bedenklichen Rückstände aus der Produktion (z.B. Katalysatorrückstände)
3. Steuerung der Abbaugeschwindigkeit über chemische Struktur der Lipide
4. kostengünstig

- 10 Somit sind sie neben Polymeren zur Herstellung von CR-Formulierungen einsetzbare Hilfsstoffe.

Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von Lipiden - Zubereitungen aus Compounds:

- 15 Die Herstellung von Suppositorien und Vaginalglobuli erfolgt in der Regel durch Ausgießen der arzneistoffhaltigen Mischung (P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1976).
- 20 Die Herstellung von Suppositorien ist auch durch Komprimieren einer Mischung von Lipidpartikeln und Arzneistoffpulver möglich, eine großtechnische Herstellung bereitet jedoch aufgrund der in der Regel schlechten Fließfähigkeit dieser Mischungen beim Abfüllen in die Preßformen Schwierigkeiten. Primär wird diese
- 25 Methode daher für die Kleinherstellung im Rezepturmaßstab in der Apotheke beschrieben (K. Münzel, J. Büchi, O.-E. Schultz, Galesches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 652, 1959). Eingesetzt werden dabei nur Lipide die bei Körpertemperatur schmelzen oder zumindest erweichen.
- 30 Arzneiformen zur peroralen Applikation sind Pellets, die großtechnisch durch Extrusion geschmolzener Lipide mit einem Extruder und einer Lochscheibe hergestellt werden (Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 1975). Nach-
- 35 teilig sind hierbei z.B. die Einarbeitung der Arzneistoffe in das Lipid (z.B. durch Dispergieren oder Lösen), die Thermobela-

stung der Arzneistoffe bei der Extrusion und die Notwendigkeit der Weiterverarbeitung der Pellets in einem zusätzlich Produktionsschritt (z.B. Einfüllung in Hartgelatinekapselform).

- 5 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, eine Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds als Retardarzneizubereitungen zu Verfügung zu stellen, die eine Hilfsstoff- und/oder eine Wirkstoffphase und eine Matrixmaterialphase aufweist. Die Zubereitung soll einen ausreichend großen
- 10 Matrixmaterialanteil aufweisen, so daß eine kontrollierte Freisetzung des enthaltenen oder bei einer Verarbeitung zu größeren Matrixeinheiten nachträglich hinzugefügten Wirkstoffs ermöglicht wird. Außerdem soll die Zubereitung mittels Direkttablettierung zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet werden können. Ferner
- 15 soll ein Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitung bzw. Compounds angegeben werden.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird durch eine matrixmaterialhaltige Retardarzneiform gelöst, die in Form eines Matrixmaterial-Hilfsstoff-Compounds, Matrixmaterial-Wirkstoff-Compounds und/oder Matrixmaterial-Hilfsstoff-Wirkstoff-Compounds vorliegen, wobei das Matrixmaterial ausgewählt ist aus Polymeren und Lipiden, so daß der Compound eine polymere Phase und/oder Lipidphase und eine Hilfsstoff- und/oder eine Wirkstoffphase aufweist.

- 25 Ein solcher Compound kann durch Direktkomprimierung in seine endgültige Arzneimittelform überführt werden.

Die Erfindung bezieht sich somit auf polymer- oder lipidhaltige Zubereitungen, die

- in Form eines Compounds vorliegen, der eine polymere bzw. lipide Phase mit wenigstens einem Polymer bzw. Lipid, eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff aufweist.

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, daß die Lösung der Aufgabe durch die in Anspruch 1 beschriebene Zubereitung möglich ist, die

- 5 a) eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine polymere Phase mit wenigstens einem Polymer aufweist, wobei die polymere Phase inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, oder
- 10 b) eine Lipidphase mit wenigstens einem Lipid, eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff aufweist, wobei die Lipid-phase inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirk-
- 15 stoffphase kohärent ist.

Insbesondere kann die Polymerphase bzw. die Lipidphase Hilfs- und/oder Wirkstoff enthält oder frei davon sein.

- 20 Bei der erfindungsgemäßen Zubereitung kann der Anteil an Polymerphase bzw. Lipidphase bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase und Polymerphase bzw. Lipidphase zwischen 1 und 98% betragen.

- 25 Insbesondere kann die Zubereitung einen Anteil an Polymer-/Lipidphase von 10 bis 95% aufweisen.

Ferner kann der Anteil der Polymer-/Lipidphase in der Zubereitung mehr als 15% und höchstens 90% betragen.

- 30 Besonders vorteilhaft zur Ausführung der vorliegenden Erfindung ist es aber, wenn die Polymer-/Lipidphase einen Anteil von 40 bis 70% bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase und Polymer-/Lipidphase aufweist.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann grundsätzlich jede Art von Wirkstoff aufweisen oder frei von Wirkstoff sein. Ferner kann der Wirkstoff der Zubereitung nachträglich, z.B. vor einer Weiterverarbeitung zu größeren Matrixeinheiten zugesetzt werden. Im
5 allgemeinen kann die Zubereitung folgende Wirkstoffgruppen enthalten:

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
- Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Mono-
10 saccharide, Disaccharide und Amino Zucker
- Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren (z.B. Atropin, Scopolamin), Lactone (z.B. Erythromycin), Amide und
15 Imide aliphatischer Carbonsäuren, Aminosäuren, aliphatische Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide, β -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Carbonsäuren (z.B. Acetylsalicylsäure), Amide aromatischer Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester
20 reester
- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und
25 heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalinderivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammoniumverbindungen
- 30 - schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane, Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit α,β -ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und α -Ketol-Gruppe (oder Methylketo-Gruppe)
35 pe) am C-17, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C-17,

Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C-17 und Seco-Steroide

- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate (z.B. Cromoglicinsäure)
- 5 - N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z.B. Ergotamin), Yohimbanderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B. Allopurinol), Xanthinderivate, 10 8-Hydroxychinolinderivate, Amino-hydroxy-alkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolinderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, 15 tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)
- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z.B. Chlorprothixen)
- 20 - N,O- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,O-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N-S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- 25 - O,P,N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid)

Die folgenden Arzneistoffe (als Salz, Ester, Ether oder in freier Form) sind beispielsweise für eine Einarbeitung geeignet:

30 Analgetika/Antirheumatika

BTM Basen wie Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanyllderivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

Antiallergika

Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratidin,
Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

5 Antibiotika/Chemotherapeutika

hiervon: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B,
Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofan-
trin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir,
Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fos-
fomycin, Fusafungin, Trimetoprim

Antiepileptika

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital,
Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

Antimykotika

a) intern:

Nystatin, Natamycin, Amphotericin B, Flucytosin,
Miconazol, Fluconazol, Itraconazol

b) extern außerdem:

Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifona-
zol, Oxiconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Tolnaftat

Corticoide (Interna)

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Tri-
amcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Pred-
nyliden, Cloprednol, Methylpredinsolon

Dermatika

a) Antibiotika:

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clinda-
mycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipiro-
cin, Fusidinsäure

b) Virustatika wie oben, außerdem:

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

c) Corticoide wie oben, außerdem:

Amcinonid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflora-
son, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Di-
flucortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximetason,
5 Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Flupredniden, Prednicarbat,
Desonid

Diagnostika

- 10 a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent
gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder
in Komplexen
b) hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipide

Hämostyptika/Antihämorrhagika

15 Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

Hypnotika, Sedativa

20 Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon
(BTM), Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam,
Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temaze-
pam, Loprazolam)

Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und
ihre Hemmstoffe

25 Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofol-
litropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromo-
criptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin,
Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Busere-
lin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

30

Immuntherapeutika und Zytokine

Dimepranol-4-acetamidobenzoat, Thymopentin, α -Interferon,
 β -Interferon, γ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Aza-
thioprin, Ciclosporin

Lokalanaesthetika

intern:

Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain,
Articain, Prilocain,

5 extern außerdem:

Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

Migränemittel

10 Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen

Narkosemittel

15 Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

Ophthalmika

20 Atropin, Cycloclrin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobunolol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin

25

Psychopharmaka

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

Schilddrüsentherapeutika

30 l-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-
Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-
35 Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren

- b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift
- c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus

Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

Zystostatika und Metastasenhemmer

- a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa
- b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin
- c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin
- d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin
- e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Ru, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metalloidenverbindungen wie Titanocendichlorid
- f) Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxanthron, Procarbazin, Temiposid
- g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)
- h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.

Insbesondere sind zu nennen: Cyclosporine, wie Cyclosporin A, und Cyclosporinderivate sowie Paclitaxel.

Als Polymer kann die erfindungsgemäße Zubereitung übliche Polymere aufweisen, wie beispielsweise Polyacrylate oder Polymethacrylate (Eudragit E, L, F), Cellulosen und Cellulosederivate (Methylhydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat (Aquoat[®]) oder natürliche Polymere (Schellack, Wachse, Bienenwachs, Glanz-Wachse). Durch die Wahl des Polymers kann die Freisetzungseigenschaft der Zubereitung oder der daraus hergestellten größeren Matrixeinheiten gesteuert werden. So kann durch Einsatz von Methylhydroxypropylcellulose eine im Vergleich zu nicht retardierten Tabletten nur gering verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs erreicht werden. Die Verwendung von Eudragit E als Polymer führt zu einer verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs bereits im Magen. Weist die Zubereitung Eudragit L bzw. F als Polymer auf, so ist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs erst im Darmbereich möglich.

Als Lipid kann die erfindungsgemäße Zubereitung übliche Lipide aufweisen, wie beispielsweise natürliche, halbsynthetische und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride allein oder in Mischung untereinander oder mit z.B. Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschließlich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide. Insbesondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung (z.B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z.B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat und -behenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB9), Bienenwachs (z.B. Apifil, Apifac geeignet.

Weitere Lipide, zum Teil mit zusätzlich emulgierenden (SE = self emulsifying; selbstemulgierend) Eigenschaften sind Glycerinbehenat (z.B. Compritol 888 ATO), Glycerintribehenat (Compritol 888), Palmitostearate wie z.B. Glycerinpalmitostearat (z.B. Biogapress Vegetal ATO BM 297, Precirol Ato 5, Geleol), Diethylen glykol-, Propylen glykol-, Ethylen glykol-, Polyglykol- und Propylen glykolpalmitostearat, Stearate wie Glycerinstearat (z.B.

Precirol WL 2155 Ato) und Polyglykolstearat, Isostearate, Polyalkohol-Fettsäureester (z.B. Compritol WL 3284), PEG-Behenat (z.B. Compritol HD5 ATO), Cetylpalmitat (z.B. Precifac Ato), Saccharoseester wie Saccharose-Monodistearat und -Monopalmitat (z.B. Sucro-Ester W.E. 15), Saccharose-Distearat (z.B. Sucro-Ester W.E. 7), Polyglycerinester wie Polyglycerinisostearostearat (Lafil WL 3254) und -palmitostearat, Polyglykolisierte Glyceride (z.B. Gelucire, Labrafil, Suppocire), selbstemulgierendes Polyglykolstearat (z.B. Superpolystate), selbstemulgierendes Polyglykolpalmitostearat (z.B. Tefose Serie), Glyceride C₁₂-C₁₈ Fettsäuren (z.B. Lipocire) sowie deren Mischungen aus zwei oder mehr Lipiden.

Durch die Wahl des Lipids kann die Freisetzungseigenschaft der Zubereitung oder der daraus hergestellten größeren Matrixeinheiten gesteuert werden. So kann durch Einsatz von im Darm gut abbaubaren Lipiden die Freisetzung beschleunigt werden, da zusätzlich zur Freisetzung aufgrund von Diffusion aus der Matrix auch Freisetzung aufgrund von Matrixerosion erfolgt. Mit langsamer abbaubaren Lipiden oder nicht im Magen-Darm-Trakt abbaubaren Lipiden erfolgt die Freisetzung verzögerter. Als relativ schnell durch Pankreas Lipase/Colipase abbaubares Lipid wird Dynasan 114 beschrieben, der Abbau Dynasan 118 erfolgt langsamer (C.Olbrich, R.H. Müller, Proceed. Int. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., Stockholm, 921-922, 1997).

Als Hilfsstoffe können insbesondere die folgenden Stoffgruppen verwendet werden:

Füllstoffe aus dem Bereich der Zucker, wie beispielsweise Disaccharide (Laktose, Saccharose), Monosaccharide (Glukose, Fruktose) oder Polysaccharide (Stärken, Mais- oder Kartoffelstärke, Cellulose, natürliches Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose), Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit, oder Calciumphosphate.

Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon CL), Gelatine, Stärkekleister, Cellulosen, Celluloseether oder Zucker.

Erfindungsgemäß ist festgestellt worden, daß eine Zubereitung in Form eines polymerhaltigen/lipidhaltigen Compounds, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine polymere phase/lipide Phase mit wenigstens einem Polymer/Lipid aufweist, wobei die Polymerphase/Lipidphase der Zubereitung inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, erhalten wird, wenn die verschiedenen Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Polymerphase/Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.

Hierbei wird insbesondere eine Zubereitung erhalten, deren Polymerphase/Lipidphase frei von Hilfs- und/oder Wirkstoffphase ist.

Ebenso ist es möglich, die Suspension in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner zu trocknen. Dabei werden die Phasen der Zubereitung wiederum zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst, wobei die Polymerphase/Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension wird anschließend in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die entsprechenden Mengen an Polymer/Lipid und Hilfsstoff und/oder Wirkstoff in einer Flüssigkeit mit Hilfe eines hochtourigen Rührers oder eines Dispergators suspendiert oder suspendiert und gelöst, wobei das Polymer/Lipid, im Gegensatz zu den bekannten Verfahren mit Polymerverarbeitung, in der Flüssigkeit nicht lösbar ist, sondern als Feststoffpartikel vorliegt. In Abhängigkeit von dem zu suspendierenden Polymer/Lipid ist darauf zu achten, daß bei der Dispergierung keine zu hohen Scherkräfte und

Temperaturen auftreten, die zu einer Aggregation bzw. einem Zusammenfließen von Polymerpartikeln/Lipidpartikeln führen.

Die verwendete Flüssigkeit ist insbesondere demineralisiertes
5 Wasser oder ein wäßriges oder organisches Dispersions- bzw. Suspensionsmittel.

Die jeweils gewünschte Viskosität der im Sprühtrockner, Fließ-
bett- oder Wirbelschichttrockner zu versprühenden Suspension
10 wird über den prozentualen Feststoff-Anteil gesteuert. Zusätzli-
che Regulationsmöglichkeiten bestehen bei wasserlöslichen Hilfs-
stoffen über deren Konzentration und chemische Natur (z.B. Lac-
tose, Hilfsstoffe mit ausgeprägtem viskositätserhöhenden
Effekt).

15 Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung ist der Zusatz von Netz-
mittel und/oder Bindemittel und/oder Weichmacher (z.B. Triethyl-
citrat, Propylenglycol, u.a) zur Suspension. Als Bindemittel
sind insbesondere Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärkekleister,
20 Cellulose, Celluloseether oder Zucker geeignet. Sie erhöhen die
mechanische Festigkeit der Zubereitung. Der Weichmacher erlaubt
einen validierungsfähigen Einfluß auf die Plastizität, Verform-
barkeit und Verfilmbarkeit des Polymers/Lipids und ermöglicht
damit die Steuerbarkeit der Freigabe des Wirkstoffs neben dem
25 Retard-Effekt des Polymers/Lipids an sich. Als Weichmacher kön-
nen vor allem Triethylcitrat und Propylenglycol eingesetzt wer-
den. Aber auch andere innere und äußere Weichmacher, die als
übliche Zusätze zu Polymeren/Lipiden bekannt sind, sind zur
Steuerung der Wirkstofffreisetzung geeignet.

30 Die Suspension wird anschließend bei Sprühdrukken üblicherweise
über 20 bar mit Hilfe geeigneter Ein- und Mehrstoff-Düsen im
Sprühturm bei geeigneten Abluft-Temperaturen, in Abhängigkeit
von der Sensibilität der Wirk- und Hilfsstoffe sowie von den
35 apparativen Gegebenheiten des Sprühturmes und dessen Peripherie,

sprühgetrocknet oder im Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet.

Die erhaltene Zubereitung kann anschließend, soweit es erforderlich ist, noch nachgetrocknet werden. Hierbei ist eine Nach-
5 trocknung und/oder eine zusätzliche Agglomeration der Zubereitung auf Fließbett- oder Wirbelschichttrocknern möglich.

Aufgrund des Trocknungsvorgangs im Sprühtrockner, Fließbett-
10 oder Wirbelschichttrockner weist die erhaltene Zubereitung eine angenähert sphärische Form auf.

Es ist erfindungsgemäß erkannt worden, daß die beschriebene Zubereitung, die eine inkohärente Polymerphase/Lipidphase und
15 eine kohärente Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase aufweist, sich zur Verwendung bei der Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften eignet. Hierbei können sämtliche bekannte Verfahren angewendet werden, so daß größere Matrixeinheiten jeder beliebigen Form erhalten
20 werden, wie beispielsweise Tabletten, Pellets oder zylinderförmige Stäbchen. Ebenso können mit der erfindungsgemäßen Zubereitung die bekannten Verfahren zur Herstellung von Extrusions- oder Sphäronisationspellets oder zur Abfüllung der Zubereitung in Kapseln durchgeführt werden.

25 Ferner ist erkannt worden, daß sich die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten und/oder Tabletten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung eignet. Dies ist trotz des
30 hohen Polymeranteils/Lipidanteils der Zubereitung möglich, da durch das erfindungsgemäße Verfahren unter anderem eine sehr gute Fließeigenschaft und ein verbessertes Komprimierverhalten der Zubereitung erreicht wird.

35 Vorteilhaft ist insbesondere die Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung aus einer wirkstofffreien Zubereitung,

die mit wenigstens einem Wirkstoff und bei Bedarf mit weiteren Hilfsstoffen gemischt wird, sowie aus einer wirkstoffhaltigen Zubereitung, die unter Umständen zusätzlich noch mit wenigstens einem Wirkstoff und soweit erforderlich mit weiteren Hilfsstoffen gemischt werden kann.

Neben den üblichen Tabletten sind insbesondere auch Drageekerne, Film- oder Manteltablettenkerne oder zylinderförmige Stäbchen durch Direkttablettierung bzw. direkte Komprimierung erhältlich.

10

Ferner kann die erfindungsgemäße Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten verwendet werden, die verschiedene Wirkstoffe oder den gleichen Wirkstoff in unterschiedlichen Dosen aufweisen (z.B. Schichttabletten), wobei jeder Wirkstoff oder jede Dosis einen eigenen, von den anderen Wirkstoffen oder Dosen unabhängigen Freisetzungszeitpunkt aufweist. Hierzu wird eine wirkstoffhaltige erfindungsgemäße Zubereitung, die auch zusätzlich noch wenigstens einen Hilfsstoff aufweisen kann, mit wenigstens einem weiteren oder demselben Wirkstoff, falls erforderlich unter Zusatz von Hilfsstoffen, wie beispielsweise Füll-, Formtrenn- oder Bindemitteln, gemischt. Die Mischung wird dann mittels Direkttablettierung oder nach anderen bekannten Verfahren zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet. Dies ist besonders bei inkompatiblen Wirkstoffen vorteilhaft, da diese Vorgehensweise zu einer räumlichen Trennung der Wirkstoffe in der Arzneiform führt.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung in einem Verfahren zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten werden Modifikationen des Freisetzungsprofils ermöglicht, da der oder die Wirkstoffe in der größeren Matrixeinheit unterschiedlich stark als Funktion der Polymermenge/Lipidmenge eingeschlossen sind und somit unterschiedlich schnell freigesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Zubereitung zur Direkttablettierung weist insbesondere den Vorteil auf, daß die Wirk-

stoffe und/oder Hilfsstoffe durch den angewandten Trocknungsvorgang gegenüber der herkömmlichen Feuchtgranulierung, die bisher als Vorstufe zur Komprimierung von polymerhaltigen Zubereitungen erforderlich gewesen ist, nur sehr kurze Zeit der Feuchtigkeit ausgesetzt werden. Die Temperaturbelastung ist bei den genannten Trockungsverfahren steuerbar und sogar auszuschalten, wenn im Luftstrom bei Raumtemperatur getrocknet wird.

Zur Herstellung größerer Matrixeinheiten nach bekannten Verfahren sei beispielsweise die Herstellung von Pellets angeführt. Dazu wird die erfindungsgemäße Zubereitung unter Zusatz adäquater Hilfsstoffe mit einem für die Pelletherstellung üblichen Extruder extrudiert und über eine anschließende Sphäronisation in Kügelchen von Pelletgröße überführt. Alternativ kann die Herstellung über einen Lochwalzenkompaktor mit angeschlossenen Pelletierbehälter erfolgen. Mögliche Geräte sind Spheronizer[®] und Marumizer[®]. Ebenso können diese Pellets durch Einsatz eines Pelletiertellers aus der beschriebenen Zubereitung hergestellt werden.

Diese Pellets können ebenso wie die Zubereitung selbst beispielsweise in Kapseln abgefüllt oder zu größeren Einheiten verpreßt werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen und Figuren näher erläutert. Alle Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiele

1. Herstellung einer Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung (50:50):

Beide Komponenten werden mit Hilfe eines Rührers in demineralisiertem Wasser dispergiert. Die Dispersion wird bei einem Feststoffgehalt von bis zu 40 Prozent und einem Sprühpumpen-Druck

von 30-50 bar in einem Labor-Sprühturm bei Abluft-Temperaturen zwischen 70 und 100 Grad Celsius versprüht.

Das Ergebnis ist ein gut fließfähiges Sprüh-Agglomerat bestehend aus Lactose und Ethylcellulose in einer Korngrößenverteilung zwischen 1 und 630 µm, wobei der Hauptanteil von 50-80% zwischen 63 und 400 µm liegt.

Die so hergestellte Zubereitung zeichnet sich insbesondere aufgrund ihres Merkmals, daß die polymere Phase inkohärent und die Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, sowie ihrer angenähert sphärischen Form und ihrer Oberflächenbeschaffenheit (Kavitäten, Lakose) als sehr gut mit Wirkstoff misch- und beladbar aus.

Bei lipophilen Wirkstoffen kann die Freisetzungsdauer der Wirkstoffe bei direkter Mischung mit der Zubereitung bis zum Faktor drei gegenüber nicht retardierten Tabletten verlängert werden. Die Freisetzungsdauer kann wiederum durch Veränderung des Polymer-Anteiles in der Tablettiermasse, z.B. durch Zumischen eines Füllstoffes der Typen Stärke und Laktose variiert werden.

2. Herstellung einer Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung:

Die Herstellung erfolgt wie in 1. beschrieben, die Mischung der Komponenten Lactose:Ethylcellulose:ASS erfolgt im Gewichtsverhältnis 45:45:10.

3. Herstellung einer Tablette aus einer Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Zubereitung:

Die unter 1. hergestellte wirkstofffreie Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung wird mit ASS im Verhältnis 90:10 gemischt, der Mischung wird 0,5% Aerosil und 1% Magnesiumstearat zugesetzt und direkttablettiert.

4. Herstellung einer Tablette aus eine Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Zubereitung:

Der unter 2. hergestellten ASS-beladenen Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung werden 0,5% Aerosil und 1% Magnesiumstearat zugesetzt und direkttablettiert.

5. Herstellung einer Paracetamol-Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung (20:40:40):

10

Alle Komponenten werden in demineralisiertem Wasser dispergiert und auf eine gewünschte pumpen- und druckabhängige Viskosität eingestellt. Es erfolgt die Versprühung nach den oben beschriebenen Verfahren. Die so hergestellte Zubereitung ist aufgrund ihrer Pulvereigenschaften unmittelbar für die Direkttablettierung geeignet, wobei durch den variabel einstellbaren Prozentanteil an Polymer - durch Zumischung von weiteren Hilfsstoffen, variable Tablettenhärte - die Freigabe des Wirkstoffes im gewünschten Umfang verzögert werden kann.

20

6. Herstellung eines Compritol-Trehalose-Compounds:

Compritol 888 ATO (Glyceroltribehenat) wurde geschmolzen, in heißes Wasser nach Zusatz von 1,2% Poloxamer 188 eingegossen und darin mittels eines hochtourigen Ultra-Turrax dispergiert. Nach Erkalten wurde in der wäßrigen Lipidpartikeldispersion Trehalose gelöst, so daß sich als Endkonzentration 10% Lipid und 3 % Trehalose ergab. Diese Mischung wurde in einem Mini-Büchi sprühgetrocknet (Inlet-Temperatur: 110 °C, Outlet-Temperatur: 50°C; Sprüh-Flow: 600 Normliter). Es wurde ein rieselfähiges Lipid-Hilfsstoff-Compound erhalten.

7. Herstellung einer Tablette aus Compound mit 1% Paracetamol:

9 Teile des in Beispiel 1 beschriebenen Lipid-Trehalose-Compounds wurde unter Zusatz von 0,1 Teil Paracetamol und unter

Zumischung von 0,5% Aerosil 200 und 0,5% Magnesiumstearat auf einer Korsch-Excenterpresse direkt komprimiert. Tablettensollgewicht 505 mg.

5 8. Herstellung einer Tablette aus Compound mit 10% Paracetamol:

13 Teile des in Beispiel 6 beschriebenen Lipid-Trehalose-Compounds wurden mit 3 Teilen Trehalose gemischt, dieser Mischung 10% Paracetamol zugesetzt und unter Zumischung von 0,5% Aerosil
10 200 und 0,5% Magnesiumstearat auf einer Korsch-Excenterpresse direkt komprimiert. Tablettensollgewicht 505 mg.

9. Freisetzung aus einer Tablette aus Compound mit 10% Paracetamol:

15

Die Freisetzung von Paracetamol aus der in Beispiel 8 hergestellten Tablette wurde mit der Paddle-Methode nach der United States Pharmacopeia bestimmt, Freisetzungsmedium: Wasser, Temperatur 37 °C. Die erhaltenen Freisetzungskurven zeigen Figur 5
20 und 6.

Kurze Erläuterung der Figuren:

Figur 1:

25 In Figur 1 ist die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung über ein Compound nach dem erfindungsgemäßen Verfahren dargestellt: Der Matrixbildner (z.B. Polymerpartikel/Lipidpartikel) wird in Wasser dispergiert, der Hilfsstoff und/oder Wirkstoff wird ebenfalls in der Wasserphase gelöst bzw. dispergiert
30 und die Suspension wird versprüht, wobei das Wasser durch Trocknen entfernt wird. Es entsteht eine Zubereitung, die selbst aus kleinen Polymerpartikeln/Lipidpartikeln zusammengesetzt ist, wobei die Zwischenräume mit dem Hilfsstoff (links oder mit Hilfsstoff- und Wirkstoff gefüllt sind (rechts). Die Zubereitung
35 weist eine inkohärente polymere/lipide Phase und eine kohärente Hilfs- und/oder Wirkstoffphase auf.

Figur 2:

Figur 2 zeigt ein Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten. Die wirkstofffreie Zubereitung (z.B. aus Polymer und Lactose bzw. aus Lipid und Flowlac 100- sprühgetrocknete Lactose, Fa. Meggle, Deutschland) wird mit dem Wirkstoff (in Pulverform) gemischt, gegebenenfalls Tablettierhilfsstoffe soweit erforderlich zugesetzt und die Mischung direkttablettiert.

Figur 3a:

Aus dem Stand der Technik bekanntes O/W-Emulsionsverfahren: Hier ist ein Tropfen eines organischen Lösungsmittels mit darin gelöstem Matrixbildner (z.B. Polymer) in einer Wasserphase dispergiert (O/W-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der organischen Phase gelöst (links) oder bei unlöslichem Wirkstoff dispergiert ist (rechts). Weitere Erklärung siehe Text.

Figur 3b:

Aus dem Stand der Technik bekanntes W/O-Emulsionsverfahren: Hier ist ein Tropfen Wasser mit darin gelöstem Matrixbildner (z.B. wasserlösliches Polymer) in einer organischen Phase dispergiert (O/W-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der wäßrigen Phase gelöst (links) oder bei unlöslichem Wirkstoff dispergiert ist (rechts). Weitere Erklärung siehe Text.

Figur 4:

Figur 4 zeigt das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung. Die polymere Phase/Lipidphase ist nicht gelöst, sondern in Wassertropfen dispergiert bzw. suspendiert, die durch Sprühen in einer Gasphase verteilt werden. Ein Hilfsstoff (z.B. Lactose, links) oder ein Hilfsstoff und ein Wirkstoff (rechts) sind ebenfalls im Wassertropfen gelöst oder dispergiert bzw. suspendiert. Nach Entfernen des Wassers entsteht eine wirkstofffreie Hilfsstoff-Polymer/Lipid-Zubereitung (links) oder eine Wirkstoff-Hilfsstoff-Polymer/Lipid-Zubereitung

(rechts), wobei die polymere Phase/Lipidphase in beiden Fällen inkohärent ist.

Figuren 5 und 6:

- 5 Freisetzung von Paracetamol aus einer Tablette bei Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung (Beispiel 4). Darstellung der freigesetzten Menge als Funktion der Zeit (Figur 5) und als Funktion der Wurzel aus der Zeit (Figur 6).

Patentansprüche

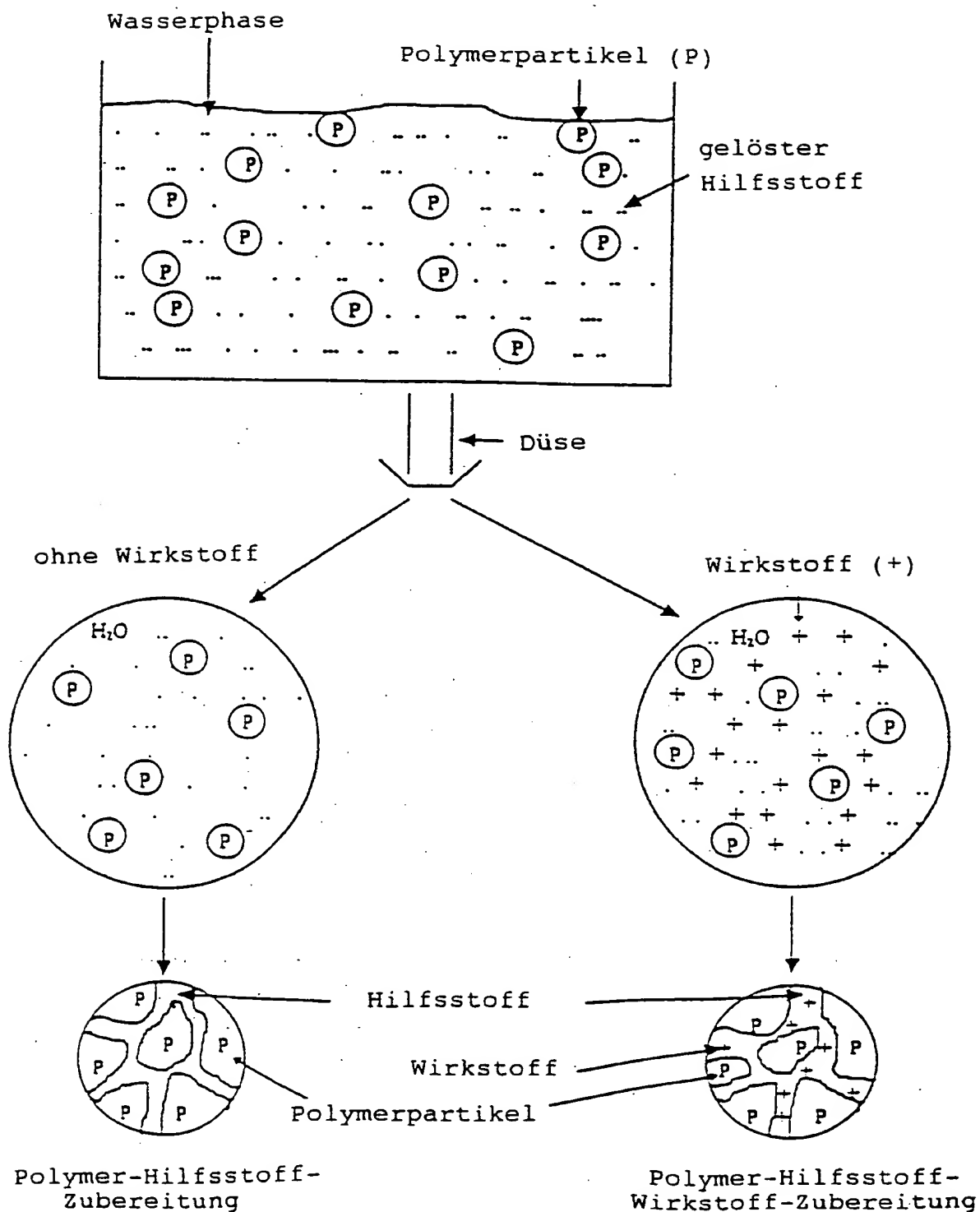
- Handwritten notes:*
Trennung der Matrixmaterialphase und der Wirkstoffphase
mit Hilfe der Lipidphase
die Lipidphase ist in der Matrixmaterialphase
dispersiert
1. Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß das Matrixmaterial ausgewählt ist aus Polymeren und Lipiden, die Polymerphase und/oder die Lipidphase der Zubereitung inkohärent und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist.
 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixmaterialphase der Zubereitung Hilfs- und/oder Wirkstoff enthält oder frei davon ist.
 3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Matrixmaterialphase der Zubereitung 1 bis 98% beträgt.
 4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Matrixmaterialphase der Zubereitung 10 bis 95% beträgt.
 5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Matrixmaterialphase der Zubereitung mehr als 15% und höchstens 90% beträgt.
 6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Matrixmaterialphase der Zubereitung 40 bis 70% beträgt.
 7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase ein Polyacrylat und/oder ein Polymethacrylat und/oder die Lipidphase natürliche, halbsynthetische und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride allein oder in Mischung

untereinander oder mit Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschließlich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide, insbesondere synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung, speziell Hartfett, Glycerintrifettsäureester, speziell Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat und -behenat, und Wachse, speziell Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB9), Bienenwachs enthält.

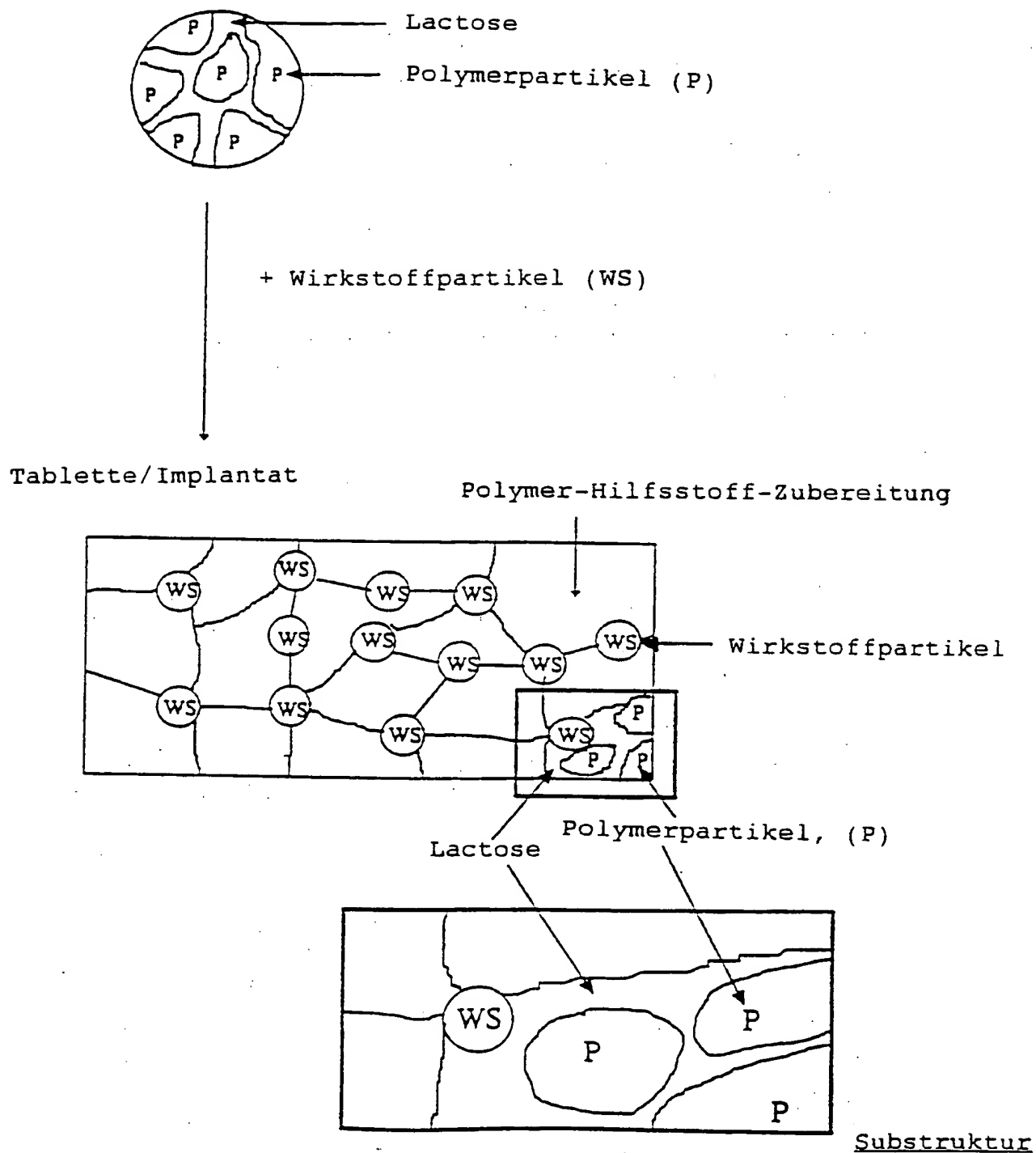
8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerphase ein Polyacrylat und/oder ein Polymethacrylat, ein Cellulosederivat oder natürliches Polymer und/oder die Lipidphase natürliches Lipid enthält.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff enthält.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffphase wenigstens einen Füllstoff, insbesondere ausgewählt aus Monosacchariden, Disacchariden, Polysacchariden, Zuckeralkoholen und Calciumphosphat, und/oder wenigstens ein Bindemittel, insbesondere ausgewählt aus Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärkekleister, Cellulosen, Celluloseethern und Zuckern aufweist.
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines durch Direktkomprimierung herstellbaren Preßlings vorliegt.
12. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Matrixmaterialphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Matrixmaterialphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit ein wäßriges oder organisches Suspensionsmittel ist.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Suspension wenigstens ein Bindemittel und/oder wenigstens ein Netzmittel und/oder wenigstens ein Weichmacher zugesetzt wird.
16. Verwendung der Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren.
17. Verwendung der Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von Tabletten und/oder größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung.

1/7

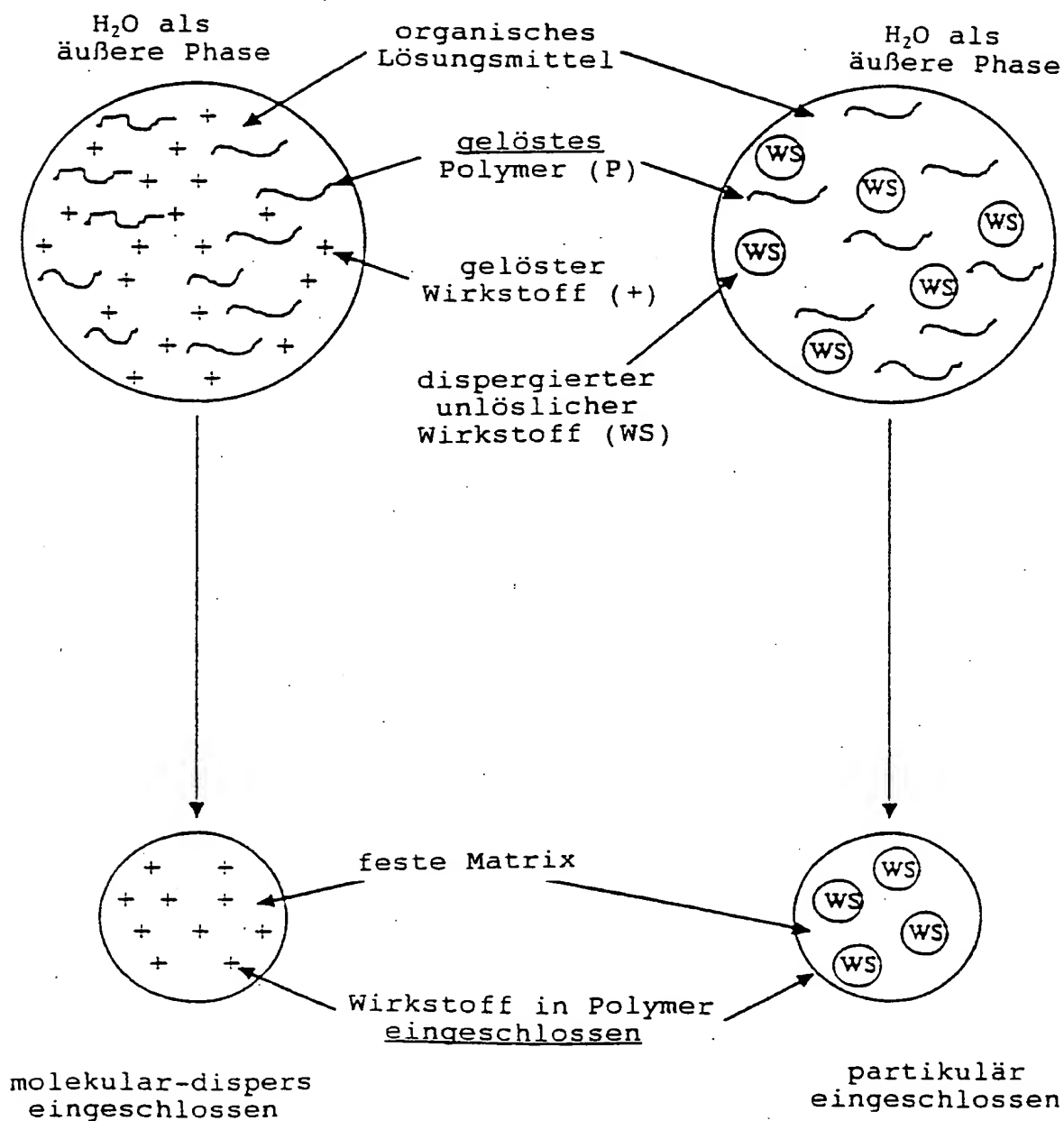
FIGUR 1: Herstellung der Zubereitung in Form eines Pellets

2/7

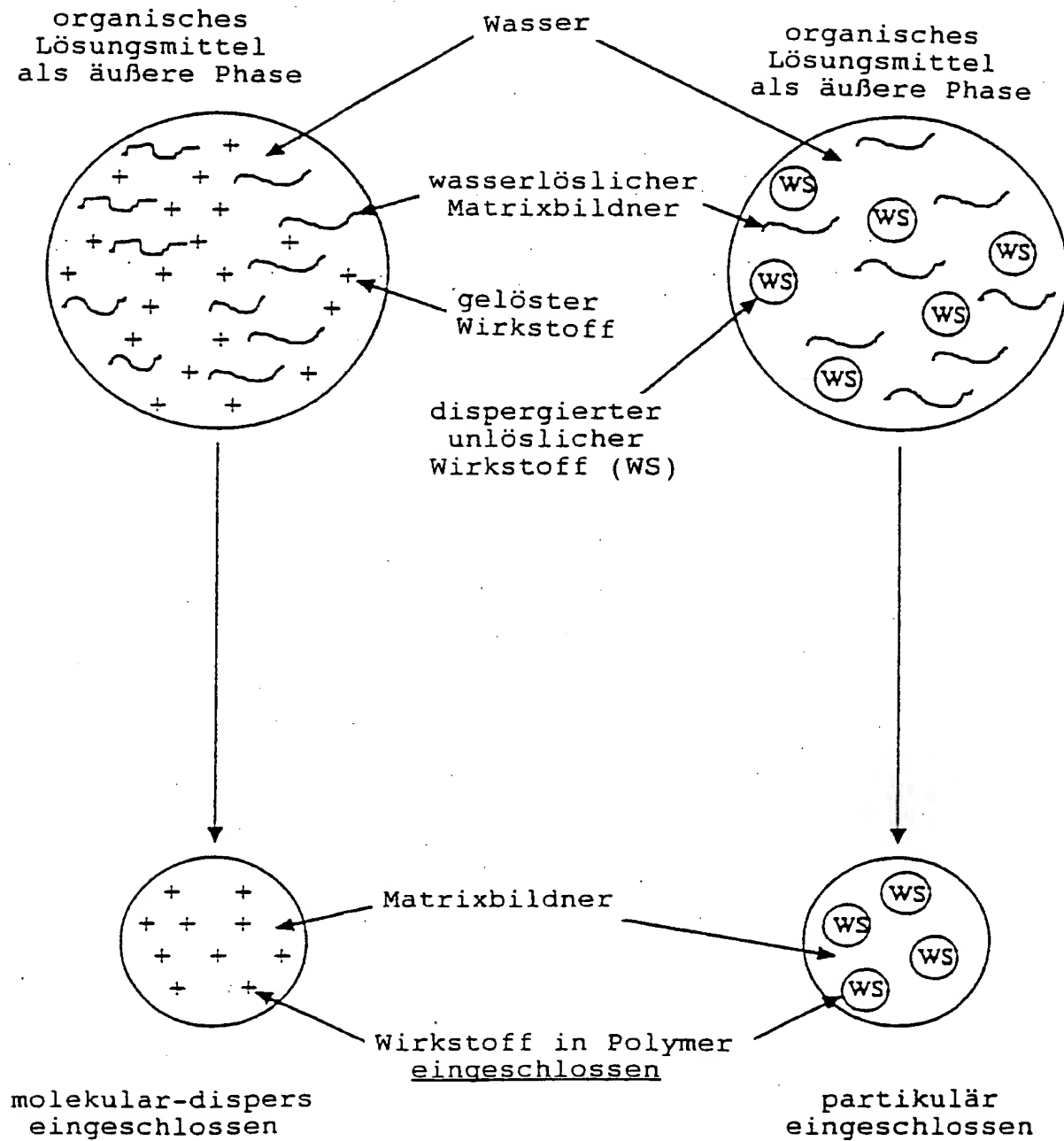
FIGUR 2: Herstellung größerer Matrixeinheiten

3/7

FIGUR 3a: O/W-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)

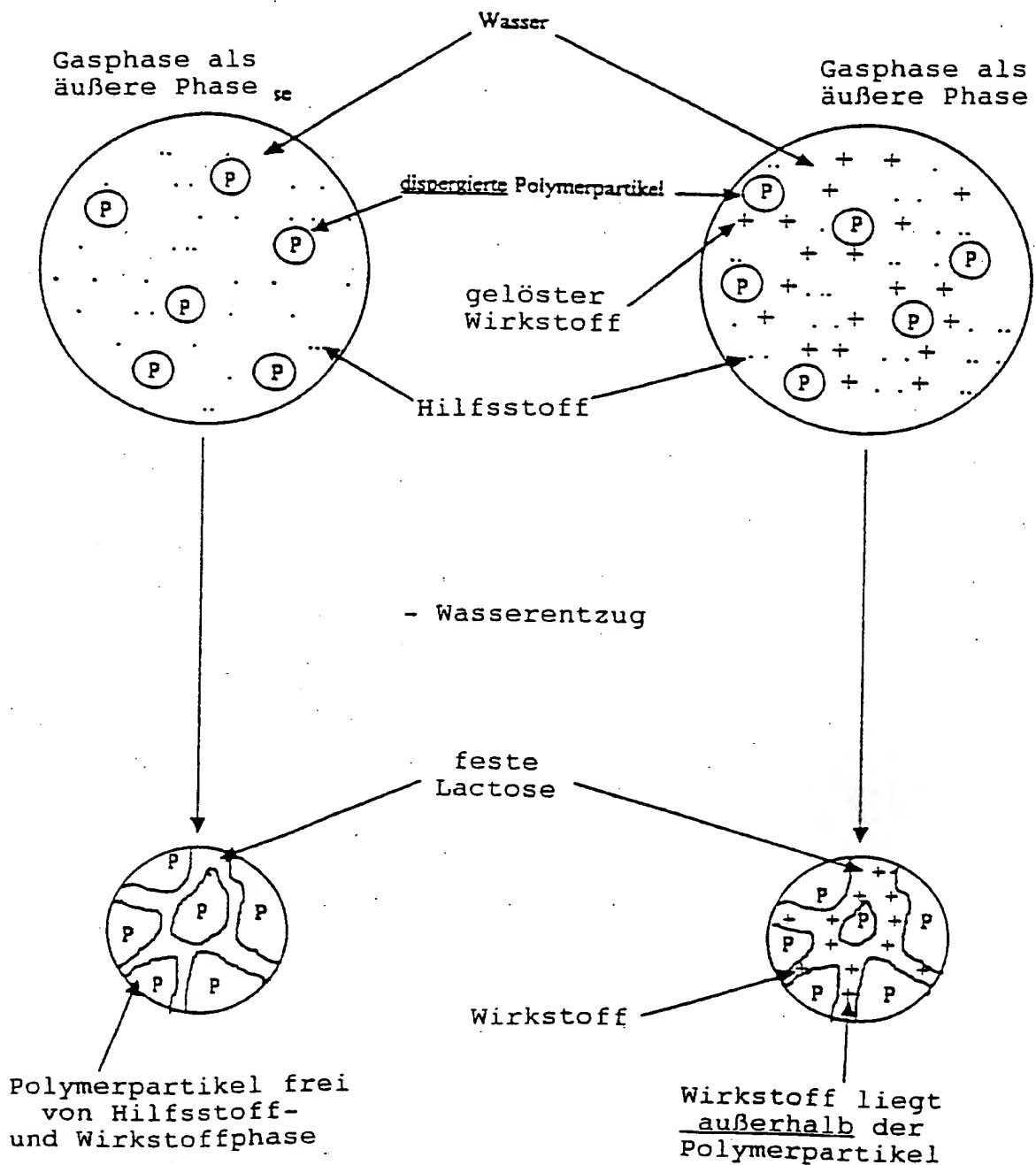


4/7

FIGUR 3b: W/O-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)

5/7

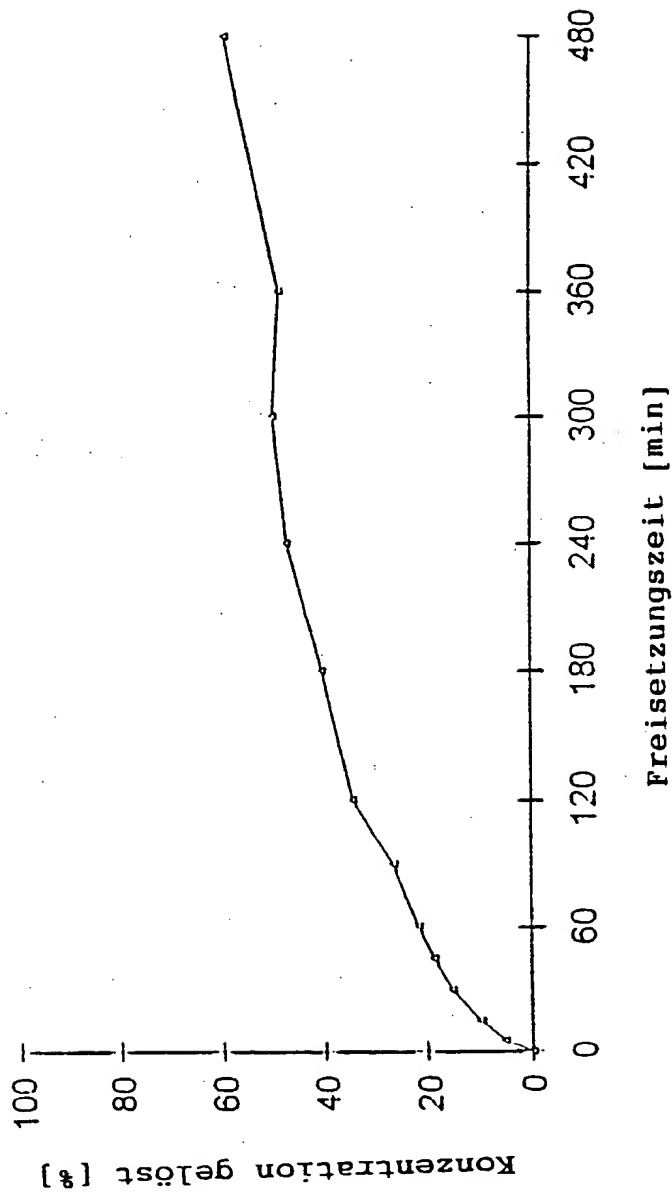
FIGUR 4: Erfindungsgemäßes Verfahren

Polymer-Hilfsstoff-
ZubereitungPolymer-Hilfsstoff-
Wirkstoff-Zubereitung

6/7

Abbildungen zu Lipid-Compounds /1

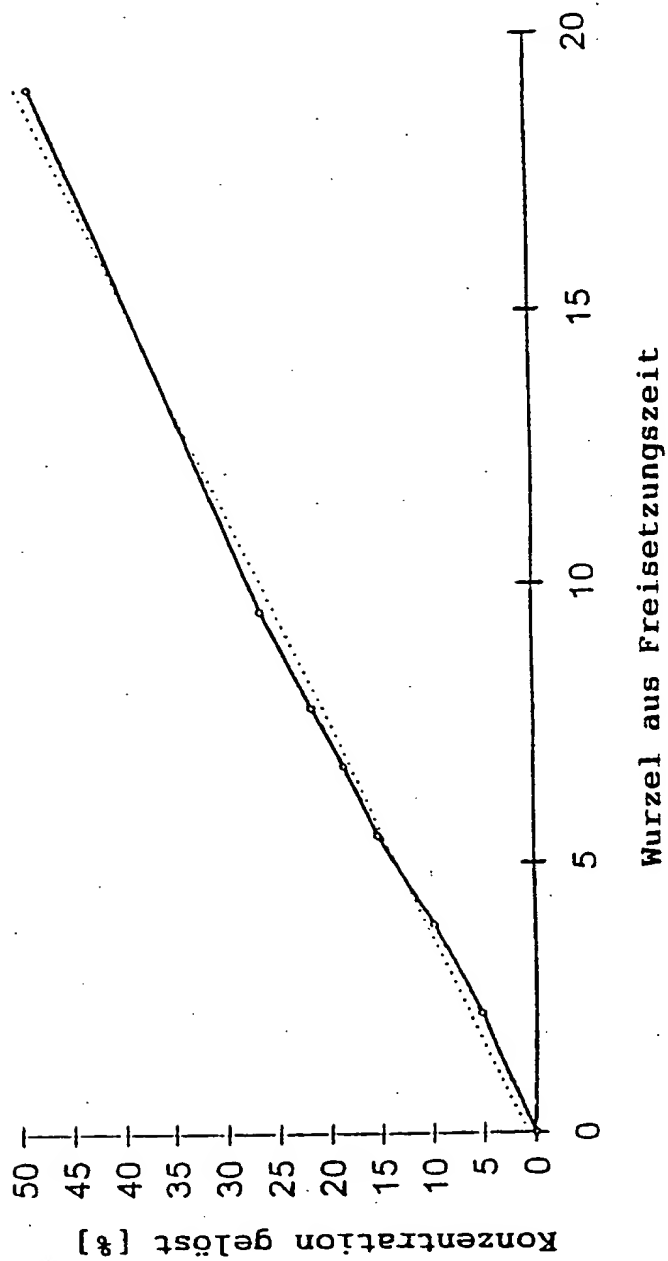
Sprühgetrocknete SLN (Compritol + Trehalose 10+3)
Paracetamol-Freisetzung aus Preßlingen



Figur 5: Freisetzung von Paracetamol aus tablettierter Mischung aus sprühgetrocknetem Lipid-Trehalose-Compound (9 Teile) plus Paracetamol (1 Teil) unter Zumischung von 0,5 % Aerosil 200 und 0,5 % Magnesiumstearat. (Tablettengewicht: 500 mg, Zusammensetzung Lipid-Trehalose-Compound Compritol 888 ATO 10 Teile plus 3 Teile Trehalose).

7/7

SLN (Compritol + Trehalose 10+3),
Wurzel/zeit-Betrachtung der Freisetzung bis 360 min



Figur 6: Wurzel-Zeit Diagramm der Freisetzungskurve aus Figur 5 zur Belegung der Matrixfreisetzung (gestrichelte Linie = Trendlinie)




PCT

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/26, 9/16</p>	<p>A3</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/25590</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)</p>					
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06893</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Dezember 1997 (10.12.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">196 51 734.6</td> <td style="width: 33%;">12. Dezember 1996 (12.12.96)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>197 49 897.3</td> <td>12. November 1997 (12.11.97)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DDS DRUG DELIVERY SERVICE GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG IN PHARMAZEUTIS- CHER TECHNOLOGIE UND BIOPHARMAZIE MBH [DE/DE]; Kronskamp 11, D-24119 Kronshagen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rainer, H. [DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: VAN HEESCH, Helmut; Uexküll & Stolberg, Besel- erstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).</p>	196 51 734.6	12. Dezember 1996 (12.12.96)	DE	197 49 897.3	12. November 1997 (12.11.97)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 1. Oktober 1998 (01.10.98)</p>
196 51 734.6	12. Dezember 1996 (12.12.96)	DE					
197 49 897.3	12. November 1997 (12.11.97)	DE					
<p>(54) Title: PREPARATION IN FORM OF A MATRIX MATERIAL-AUXILIARY AGENT COMPOUND CONTAINING OPTION- ALLY AN ACTIVE SUBSTANCE</p> <p>(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNG IN FORM EINES WAHLWEISE WIRKSTOFFHALTIGEN MATRIXMATERIAL-HILFSSTOFF COMPOUNDS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a preparation in the form of a compound containing a matrix material, with an auxiliary substance phase with at least one auxiliary substance and/or an active substance phase with at least one active substance, and a matrix material phase with at least one polymer and/or lipid. The invention is characterized in that the matrix material phase of the preparation is incoherent, and the auxiliary and/or active substance phase of the preparation is coherent. In addition, a method for the production of this preparation is described. This preparation is suited for the production of larger matrix units with controlled release characteristics in accordance with known methods, and in particular for the production of tablets by means of direct compressing.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben wird eine Zubereitung in Form eines matrixmaterialhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und einer Matrixmaterialphase mit wenigstens einem Polymer und/oder Lipid. Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die Matrixmaterialphase der Zubereitung inkohärent ist und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist. Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung beschrieben. Die Erfindungsgemäße Zubereitung ist zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren und insbesondere zur Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung geeignet.</p>							

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Im Application No

PCT/EP 97/06893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/26 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 35 06 276 C (MEGGLE MILCHINDUSTIE GMBH & CO KG) 24 April 1986 see the whole document ---	1-6, 8, 10-15
X	EP 0 192 173 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 27 August 1986 see the whole document ---	1-4, 7-9, 11-15 1-17
Y		
P, X	DATABASE WPI Week 9722 Derwent Publications Ltd., London, GB: AN 97-241649 XP002073923 & JP 09 077 669 A (TAKEDA CHEM IND LTD) , 25 March 1997 see abstract --- -/--	1-6, 8-10, 12-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 1998

Date of mailing of the international search report

17/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 682 945 A (LANNACHER HEILMITTEL GES. M.B. H.) 22 November 1995 see page 3, line 1 - line 27 ---	1-17
A	DE 41 22 591 C (BODMEIER) 18 February 1993 see the whole document ---	1-17
A	WO 94 00111 A (MERCK & CO., INC.) 6 January 1994 see page 13; example 5 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 97/06893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3506276 C	24-04-1986	EP 0192080 A JP 1932547 C JP 6055670 B JP 61194016 A US 4693750 A	27-08-1986 26-05-1995 27-07-1994 28-08-1986 15-09-1987
EP 192173 A	27-08-1986	DE 3505433 A JP 61189217 A US 5006345 A	21-08-1986 22-08-1986 09-04-1991
EP 682945 A	22-11-1995	AT 403988 B AT 102794 A	27-07-1998 15-12-1997
DE 4122591 C	18-02-1993	NONE	
WO 9400111 A	06-01-1994	US 5350584 A AU 4542393 A CA 2136435 A CN 1081877 A EP 0804167 A JP 7508280 T	27-09-1994 24-01-1994 06-01-1994 16-02-1994 05-11-1997 14-09-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06893

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/26 A61K9/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 35 06 276 C (MEGGLE MILCHINDUSTIE GMBH & CO KG) 24. April 1986 siehe das ganze Dokument ---	1-6, 8, 10-15
X	EP 0 192 173 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 27. August 1986 siehe das ganze Dokument ---	1-4, 7-9, 11-15 1-17
Y	---	---
P, X	DATABASE WPI Week 9722 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-241649 XP002073923 & JP 09 077 669 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 25. März 1997 siehe Zusammenfassung ---	1-6, 8-10, 12-14
	---/---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. August 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 682 945 A (LANNACHER HEILMITTEL GES. M.B. H.) 22. November 1995 siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 27 ---	1-17
A	DE 41 22 591 C (BODMEIER) 18. Februar 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-17
A	WO 94 00111 A (MERCK & CO., INC.) 6. Januar 1994 siehe Seite 13; Beispiel 5 -----	1-17

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3506276 C	24-04-1986	EP 0192080 A	27-08-1986
		JP 1932547 C	26-05-1995
		JP 6055670 B	27-07-1994
		JP 61194016 A	28-08-1986
		US 4693750 A	15-09-1987
EP 192173 A	27-08-1986	DE 3505433 A	21-08-1986
		JP 61189217 A	22-08-1986
		US 5006345 A	09-04-1991
EP 682945 A	22-11-1995	AT 403988 B	27-07-1998
		AT 102794 A	15-12-1997
DE 4122591 C	18-02-1993	KEINE	
WO 9400111 A	06-01-1994	US 5350584 A	27-09-1994
		AU 4542393 A	24-01-1994
		CA 2136435 A	06-01-1994
		CN 1081877 A	16-02-1994
		EP 0804167 A	05-11-1997
		JP 7508280 T	14-09-1995